

**Blutammoniak bei Krankheiten der
Leber und dessen Beeinflußung
durch Arginin und Glucose**

Ingeborg Staudinger

Druck : Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 22 17 77



Digitized by the Internet Archive
in 2026

BLUTAMMONIAK BEI KRANKHEITEN DER LEBER
UND
DESSEN BEEINFLUSSUNG DURCH ARGININ UND GLUCOSE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ingeborg Staudinger
aus München



München 1959

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Privat-Dozent Dr. N. ZÖLLNER
Correferent: Professor Dr. W. SEITZ
Dekan: Professor Dr. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 16.7.1959

E I N L E I T U N G

Die Bildung des Ammoniaks im Organismus ist von sehr verschiedenen Funktionen abhängig. So wird es z. B. gebildet durch reduktive, hydrolytische, aber wahrscheinlich hauptsächlich oxydative Desaminierung der Aminosäuren, Aminopurine und Aminophosphatide. Den grössten Anteil als Ammoniak-Muttersubstanz nehmen die Aminosäuren ein.

Ausserdem kann es durch bakterielle Zersetzung der oben genannten Stoffe und des Harnstoffes im Darm gebildet werden. Auch in der Niere werden erhebliche Mengen von Ammoniak gebildet. Allerdings gelangt nur ein ganz geringer Anteil davon durch die Nierenvenen in den Kreislauf. Unter normalen Verhältnissen wird sich die Fähigkeit der Niere, Ammoniak zu bilden, nicht im Ammoniakgehalt des Blutes, sondern in der Menge der ausgeschiedenen Ammoniumsalze des Harnstoffes zeigen.

Das im intermediären Stoffwechsel und im Darm entstehende Ammoniak gelangt in den Blutkreislauf und wird in der Leber grösstenteils zu Harnstoff aufgebaut.

Die Leber hat also durch ihre Fähigkeit, den Ammoniak in Harnstoff umzuwandeln, eine sehr wichtige Schutzfunktion für den Gesamt-Organismus. Der Gehalt von Ammoniak im Blut muss demnach ein Gradmesser für die funktionelle Leistungsfähigkeit der Leber sein. Eine gestörte Funktion dieses Organs hat eine Überschwemmung des Blutes mit der Stoffwechselschlacke Ammoniak zur Folge.

BLUTAMMONIAK

Infolge der funktionellen Tüchtigkeit der Leber dürften im zirkulierenden Blut keine messbaren Mengen von Ammoniak vorhanden sein. Aber es ist heute noch unmöglich, den Ammoniak-Gehalt im zirkulierenden Blut zu bestimmen. Erst nach Entnahme des Blutes aus dem Kreislauf können unsere heute bekannten Methoden verwendet werden. Das so bestimmte Ammoniak wird in der Literatur als Blutammoniak bezeichnet.

Über das Verhalten des Blutammoniaks nach der Entnahme des Blutes aus dem Kreislauf gehen die Meinungen der Autoren auseinander. So fand Calkins keine Veränderung des Ammoniakgehaltes des Blutes zwischen 15 Sek. und 20 Min. nach Entnahme.

Untersuchungen, die Conway und Cooke in dieser Hinsicht machten führten zu anderen Ergebnissen. Sie fanden, dass normales Blut bei 0 Min. keine messbaren Mengen Ammoniak enthielt, dass dann allerdings ein Anstieg des Blutammoniaks erfolgte.

In den letzten Jahren haben sich White, Phear und Summerskill auch mit dieser Frage beschäftigt, und kamen zu denselben Ergebnissen: Keine messbaren Mengen des Ammoniaks bei 0 Min. nach Entnahme. Von 0 - 3 Min. ein rapider Anstieg, dann eine leichte Verflachung der Kurve von 3 - 4 und 5 Min. mit weiterem Anstieg.

Untersuchungen, die in unserer Klinik von Birk gemacht wurden, bestätigten diese Resultate.

Es liegt nun die Frage nahe, wie lange dieser Anstieg des Blutammoniaks anhält.

Cincotti, J.J. beobachtete 1955 ein stetiges Ansteigen des Blut-Ammoniak-Gehaltes während einer dreiwöchigen Lagerung des Blutes. 1957 beschäftigten sich Greenberg und Lewis mit diesem Problem. Sie untersuchten das Blut von Blutkonserven in einem Zeitraum von 2 - 68 Tagen und fanden ebenfalls einen Anstieg des Ammoniaks. Allerdings waren ihre Werte niedriger als die von Cincotti veröffentlichten. Dieser Unterschied wurde

von ihnen auf die Verschiedenheit der Bestimmungsmethoden zurückgeführt.

Auf jeden Fall darf man nach diesen Ergebnissen sicher annehmen, dass der Ammoniak-Gehalt nach Entnahme des Blutes stetig zunimmt, und dass die von uns gemessenen und gefundenen Werte nur als Punkte auf einer ansteigenden Linie zu werten sind.

Schleyer untersuchte noch den Anstieg des Ammoniaks im Leichenblut. Er fand, dass auch nach dem Tode der Ammoniak-Gehalt sich verändert, er nimmt langsam fortschreitend zu. Die Zunahme ist von Fall zu Fall sehr verschieden. So sah er bei Verstorbenen mit Leber-Affektionen und septischen Prozessen sehr hohe Serum-Ammoniak-Werte.

Nach der Entnahme des Blutes aus dem Kreislauf wird Ammoniak aus irgendwelchen anderen Substanzen weiter abgespalten. Hier ergibt sich nun die Frage nach dem Ammoniak-Vorläufer. Von verschiedenen Autoren wird das Adenosin als die Hauptquelle des Ammoniaks angenommen. Nach den Untersuchungen von Gabrio und Mitarbeitern soll sich der grösste Teil des Blutammoniaks aus dem Adenosin entwickeln.

Rissell, Steffenelli und Wewalka führen das Ansteigen des Ammoniaks auf Adenosinphosphorsäure und andere Substanzen zurück. Ausserdem würden mit den uns heute bekannten Bestimmungsmethoden nicht nur Ammoniak, sondern auch andere flüchtigen Amine miterfasst. Inwieweit diese beim Anstieg eine Rolle spielen, ist ebenso unbekannt.

Da das Adenosin von den meisten Autoren als Hauptquelle für das Freiwerden und weitere Ansteigen des Blut-Ammoniaks angesehen wird, suchte man nach Mitteln, die eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung von Ammoniak aus Adenosin ausüben sollten. Conway und Cooke glauben im Kohlendioxyd ein solches Hemm-Mittel gefunden zu haben.

Strehler, Haas und Rupp fanden ähnliche Ergebnisse und beschreiben ebenfalls die hemmende Wirkung des Kohlendioxyds auf das Freiwerden des Ammoniaks.

Kalckar dagegen fand keinen Einfluss des Kohlendioxyds auf die Ammoniak-Entwicklung.

Nach Zittle soll Silbernitrat eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung von Ammoniak aus Adenosin ausüben.

Nach Ansicht mancher Autoren besteht eine Verschiedenheit des Ammoniakwertes im venösen und arteriellen Blut. Die meisten sind sich jedoch darüber einig, dass die Ammoniak-Konzentration im arteriellen Blut höher ist als im venösen. Diese Annahme scheint aber nur bedingt richtig zu sein, wie eine Veröffentlichung von Bessman und Bessman zeigt:

Sie fanden bei Cirrhose-Patienten mehr Ammoniak im arteriellen als im venösen Blut, dagegen zeigte der arteriell-venöse Ammoniakwert beim Normalen fast keinen Unterschied.

Summerskill und Mitarbeiter untersuchten das Blut von nüchternen Normalen und sahen keinen Unterschied zwischen den venösen und arteriellen Blutammoniak-Konzentrationen. Ein Unterschied zeigte sich erst bei der Untersuchung von 27 comatösen Patienten. Hier war wieder im arteriellen Blut mehr Ammoniak zu finden als im venösen.

Faloon und Auchincloss fanden ebenfalls einen deutlichen Unterschied der venösen und arteriellen Ammoniak-Werte bei Cirrhose-Patienten. Eine genaue Erklärung dieser Unterschiede konnte bis jetzt noch nicht gegeben werden.

Vielleicht sind in diesem Zusammenhang die Versuche in vitro von Iber, Thomas und Chalmers interessant. Es wurde das Blut von Normalen und Cirrhose-Patienten untersucht. Vor der Bestimmung des Ammoniaks wurde das Blut mit N_2 und O_2 behandelt. Das mit Sauerstoff behandelte Blut zeigte in jedem Fall höhere Ammoniakwerte als das mit Stickstoff saturierte. Der Ammoniakwert des nichtbehandelten Blutes lag genau in der Mitte.

Wenn man nun die in der Literatur angeführten Blutammoniakwerte betrachtet, so ist man von der Uneinheitlichkeit und Verschiedenheit der Resultate überrascht. Bei der von Strukow angeführten Tabelle über die Ammoniak-Mittelwerte bei normalen Personen finden wir Variationen von 44 bis 200 Gamma %. Für diese unterschiedlichen Ergebnisse waren jedoch die verschiedenen angewandten Bestimmungs-Methoden, Apparate und Reagentien verantwortlich. Ausserdem wurde das Blut zu den verschiedensten Zeiten nach der Entnahme aus dem Kreislauf untersucht. In den neueren Arbeiten der letzten Jahre wurde die Ammoniak-Bestimmung in den meisten Fällen zwischen 3 und 5 Min. nach Entnahme durchgeführt. Die so gefundenen Resultate sind zwar nicht gleich, aber doch sehr viel übereinstimmender.

Auch bei normalen Personen mit funktionstüchtiger Leber kann der Ammoniak-Spiegel im Blut vorübergehend aus verschiedenen Gründen erhöht sein. Einige dieser Ursachen sind allgemein bekannt. So tritt z. B. nach Muskel-Ermüdung eine vermehrte Abgabe des Ammoniaks an das Blut ein. Eine eiweissreiche Kost, Ammoniumchlorid oder ammoniumhaltiger Ionen-Austauscher führen zu einer Erhöhung des Ammoniak-Spiegels. Daneben können auch Blutungen in den Magen-Darm-Trakt durch das vermehrte Eiweiss im Darm zu einer bakteriellen Bildung von Aminen und Ammoniak führen.

Sämtliche Autoren sind sich darüber einig, dass bei funktionsuntüchtiger Leber der Ammoniak-Gehalt im Blut erhöht ist. Die in zahlreichen Untersuchungen gefundenen Werte sind zwar wieder verschieden, gegenüber den Normal-Werten zeigen sie jedoch alle einen Anstieg. Die höchsten Werte wurden bisher bei comatösen Patienten gefunden.

Die Betrachtungen über den Anstieg des Blutammoniaks basieren auf den Untersuchungen von Hahn im Pawlow'schen Labor über die Fleisch-Intoxikation bei Hunden mit einer Eck'schen Fistel. Der Vergiftungszustand, der bei diesen Hunden nach Fleischnahrung beobachtet wurde, wurde später von zahlreichen anderen Autoren bestätigt. Im Hinblick auf die Krebs'sche Harnstoff-Synthese ist dieser Vergiftungszustand leicht mit einer Ammoniak-Anhäufung im Blute erklärbar.

Monguio und Krause konnten zum ersten Mal im akuten Versuch eine nachweisbare Steigerung des Ammoniaks im peripheren Blut bei den Eck'schen Fistelhunden beweisen. Sie fütterten u. a. eine reine Eiweiss-Diät an normale und Fistelhunde. Bei den normalen Hunden war nur eine geringe Steigerung des Blutammoniaks zu beobachten, bei den Hunden mit einer Eck'schen Fistel wurde ein sehr hoher Anstieg festgestellt. Dieselben Resultate fand man nach einer oralen Zufuhr von Ammoniumsalzen; bei normalen Hunden keine verwertbare Steigerung des Ammoniaks, dagegen bei Hunden mit einer Eck'schen Fistel eine sehr schnelle und starke Zunahme.

Diese Resultate zeigen doch mit einiger Wahrscheinlichkeit, dass eine gesunde Leber die ihr mit dem Pfortaderblut zuströmende Menge des Ammoniaks abfängt und auf diese Weise entgiftet. Wird die Leber dagegen aus dem Kreislauf ausgeschaltet, so kommt es zu einer starken Erhöhung des Blut-Ammoniak-Spiegels.

Diese zuerst an Hunden gemachten Untersuchungen konnten auch beim Menschen bestätigt werden. So fanden z.B.

Mc Dermott und Adams ein starkes Ansteigen des Ammoniak-Spiegels nach einer reinen Eiweiss-Diät bei Leberkranken. Ebenso sahen sie ein Ansteigen nach Gaben von Harnstoff und Ammoniumchlorid. Ein Absinken des Blutammoniaks stellten sie nach einer eiweissarmen Diät fest.

Seegmiller, Schwartz und Davidson fanden nach Infusionen mit 2 % Ammoniumchlorid ebenfalls eine Erhöhung des Ammoniaks.

Zimmermann, Korn und Weinstein sahen ebenfalls nach hohen Eiweiss-Gaben einen Anstieg und nach einer eiweissarmen Diät ein Sinken des Ammoniak-Gehaltes. Nach Ammoniumchlorid fanden sie bei Normalen einen unbedeutenden Anstieg, bei einem Teil der Cirrhose-Patienten eine abnorme Steigerung, während ein kleiner Teil sich wie Normale verhielten. Hepatitis-Patienten verhielten sich zur Hälfte normal und zur Hälfte zeigte sich ein leichtes Ansteigen des Blut-Ammoniaks.

Schwarzmann fand ebenfalls eine Erhöhung des Ammoniak-Spiegels nach Belastung mit Ammoniumchlorid. Er meint, dass das Ansteigen des Blutammoniaks in diesem Falle nicht dem NH_4 Ion, sondern dem Cl zuzuschreiben ist. Er sah z.B. keine Ammoniak-Erhö-⁴hung nach Gaben von Ammoniumcitrat.

Magid, Levitt und Harper konnten nach Gaben von "Chlorothiazide" einen Anstieg des Blutammoniaks feststellen. Vielleicht liesse sich hier eine Verbindung mit den Schwarzmann'schen Resultaten feststellen.

Summerskill und Mitarbeiter untersuchten Coma-Patienten, die mit eiweissfreier Kost ernährt wurden. 2/3 der Patienten zeigte keine Änderung des Ammoniak-Spiegels während der ersten 48 Stunden. Dagegen trat nach dem 2. - 5. Tag ein stetes Sinken des Ammoniak-Gehaltes ein. Vom 6. - 10. Tag konnte bei der Mehrzahl der Patienten ein normaler Ammoniak-Spiegel festgestellt werden. Nach mehr als 10 Tagen Eiweiss-Entzug stieg der Ammoniak-Gehalt des Blutes wieder langsam an.

Fahey konnte ein Ansteigen des Blut-Ammoniaks nach Aminosäure-Gaben feststellen. Er verabreichte ein Aminosäure-Gemisch mit der täglichen Mindestmenge aller notwendigen Aminosäuren (mit Ausnahme des Arginins). Nach Gaben von Glycin fand er ebenfalls ein Ansteigen des Blutammoniaks.

Kohn und Stein verfolgten den Ablauf des Ammoniak-Spiegels nach intravenösen Gaben von Glykokoll. Bei Lebergesunden konnte der Höhepunkt des Ammoniak-Anstieges 60 - 70 Min. post inj. festgestellt werden. Bei diffusen Leberkrankheiten änderte sich das Bild. Beim grössten Teil stellte sich eine Verspätung des Blutammoniak-Maximums ein, es trat 110 - 120 Min. post inj. auf. Bei einem kleineren Teil erfolgte ein prompter Anstieg mit verzögertem Abfall. In seltenen Fällen verhielten sich Leberkranke wie Normale.

Rissel, Steffenelli und Wewalka beobachteten, dass die Harnstoff-Synthese auch bei weitgehenden Zerstörungen des Leberparenchyms keine deutlich erkennbaren Veränderungen zeigte.

Nach Kirk war die Harnstoff-Synthese bei Leberparenchymerkrankungen nicht wesentlich eingeschränkt.

Wolfe und Mitarbeiter untersuchten ebenfalls den Harnstoff im Blut. Sie konnten eine Erhöhung desselben nach dem Abfall des Ammoniaks nicht feststellen.

Reynolds und Mitarbeiter sahen ebenfalls keine Erhöhung des Harnstoffes. Sie fanden, dass im menschlichen Organismus alles von der Krebs'schen Harnstoff-Synthese wegdeutete.

Najarian und Harper dagegen konnten bei einem Sinken des Ammoniak-Spiegels immer auch ein Ansteigen des Harnstoffes im Blut beobachten.

Wie eng ist nun der Zusammenhang, der zwischen dem Ammoniak-Gehalt des Blutes und dem klinischen Zustand der Patienten besteht?

Es wird von allen Autoren bestätigt, dass der Ammoniak-Spiegel bei Erkrankungen der Leber erhöht ist. Nun weiss man allerdings, dass eine Erhöhung des Ammoniak-Gehaltes nicht nur allein bei Leber-Erkrankungen zu finden ist, sondern geringe Erhöhungen auch bei den schweren Erkrankungen verschiedenster Art (Rissel). Auch ist beobachtet worden, dass kurz vor dem Tode, ohne Unterschied der zu Grunde liegenden Erkrankung, ein Ammoniak-Anstieg fast regelmässig erfolgte.

Eine deutliche und immer wiederkehrende Erhöhung der Ammoniak-Durchschnittswerte bei Lebererkrankungen wurde allgemein bei Lebercirrhosen gefunden. Die Blutammoniak-Werte bei Hepatitis scheinen mehr un-

charakteristisch zu sein und sich manchmal mit den Werten, die man bei anderen Krankheiten findet, zu überschneiden.

Reynolds und Mitarbeiter konnten eine Verbindung des klinischen Bildes mit dem Blut-Ammoniak feststellen, wenn auch keine sehr enge.

Wolfe, Fast, Stormont und Davidson fanden ebenfalls keine grosse Abhängigkeit des klinischen Bildes vom Ammoniakwert des Blutes.

Najarian und Harper dagegen fanden, dass eine Senkung des Blutammoniak-Spiegels immer von einem Besserwerden des klinischen Zustandes begleitet wurde.

Bessman und Mitarbeiter fanden eine Parallelität zwischen der arteriellen Ammoniak-Konzentration und dem klinischen Zustand der Patienten.

Summerskill und Mitarbeiter fanden nur eine schwache Verbindung zwischen arteriellem Blutammoniak und dem klinischen Bild.

Iber, Thomas und Chalmers sahen keine Verbindung zwischen Ammoniak-Spiegel und Zustand der Patienten.

Nach den Untersuchungen von Rissel und Mitarbeitern liess sich eine direkte Verbindung zwischen der Höhe des Blutammoniak-Spiegels und der Schwere der Erkrankung nicht finden. Nach ihren Erfahrungen liessen sich die Cirrhosen mit cerebralen Erscheinungen in zwei Gruppen einteilen. Eine grössere Gruppe, bei der eine Beziehung besteht und gewisse Zusammenhänge zwischen dem Ammoniak und dem comatösen Zustand zu sehen sind. Die Ammoniak-Werte wechseln hier sehr stark und das psychische Verhalten dieser Patienten ist äusserst labil. Mehrere Stunden nach dem Anstieg des Ammoniaks konnte man den Beginn des comatösen oder praecomatösen Zustandes beobachten. Andererseits können im längerdauernden Coma die Ammoniak-Werte wieder normalisiert sein, während der Patient erst später wieder das Bewusstsein erlangt.

Bei der anderen Gruppe konnten sie keinen klinischen Zusammenhang mit der Ammoniak-Konzentration des Blutes feststellen.

Lauda wies in einer Zusammenfassung darauf hin, dass nach den bisherigen Untersuchungen ein Grossteil der neurologischen Symptome mit der Veränderung des Ammoniak-Spiegels parallel geht.

Eisemann, Bakewill und Clark kamen zu dem Ergebnis, dass sich der kli-

nische Verlauf und der Ammoniak-Gehalt des Blutes manchmal, aber durchaus nicht immer, entsprechen.

Durch das unterschiedliche Verhalten des Ammoniak-Spiegels beim Coma Hepaticum fanden sie zwei verschiedene Coma-Typen:

1. Ein Coma, das durch reichliche Mengen von Ammoniumsalzen oder auch Eiweiss bei schwerer organischer Lebererkrankung ausgelöst wurde. Die Ammoniak-Werte sind hier immer zu hoch und die Prognose in diesem Fall ist gut.
2. Ein Coma, das spontan im Verlauf einer Leberinsuffizienz auftritt. Hierbei kann man oft, aber nicht immer, erhöhte Blutammoniak-Werte finden. Die Prognose bei diesem Typ ist sehr ungünstig.

Mann und Bollmann fanden einen sehr unklaren Zusammenhang zwischen dem klinischen Bild bei Leberkoma und dem Ammoniakwert. Allerdings wäre das zu verstehen, da beim Coma nicht nur eine einzelne Substanz, sondern viele noch unbekannte Faktoren beteiligt sind.

Eisemann und Mitarbeiter bringen die Nichtübereinstimmung der Ammoniak-Werte mit dem klinischen Zustand der Patienten damit in Zusammenhang, dass mit unseren Methoden nur die Blutwerte erfasst werden, aber nicht die viel wichtigere intrazelluläre Ammoniak-Konzentration.

Iber, Thomas und Chalmers sind ebenfalls der Ansicht, dass ein Erfassen des intrazellulären Ammoniaks weit aufklärender wäre.

BEEINFLUSSUNG DES BLUTAMMONIAKS DURCH ANTIBIOTICA UND AMINOSÄUREN

Bei der Antibiotica-Therapie wird vorausgesetzt, dass die Erhöhung des Blutammoniak-Spiegels durch die Zersetzung von Harnstoff und anderen Stickstoff-haltigen Verbindungen im gastro-intestinalen Trakt hervorgerufen wird. Die eventuellen Erfolge der Antibiotica beruhen also auf dem Angreifen der Bakterienflora im Darm.

So haben verschiedene Autoren mit einer Kombination von Antibiotica und eiweissarmer Kost im Hinblick auf die Senkung des Ammoniaks im

Blute gute Erfolge erzielt. (Clavel, Davidson, Havens, Mc Dermott usw.).

Bessman machte den Vorschlag, nichtresorbierbare Sulfonamide als hemmendes Mittel gegen die Ammoniak-Entstehung zu gebrauchen.

Aureomycin wird von Benhamou und Miniconi empfohlen.

Zimmermann, Korn und Weinstein machten Versuche mit Penicillin und Tetracyclin. Nach ihren Untersuchungen schienen diese keinen Einfluss auf eine Änderung des Ammoniak-Spiegels zu haben.

Fisher und Faloon untersuchten Patienten mit Lebercirrhosen nach täglichen Gaben von Neomycin und beobachteten ein starkes Sinken des Blutammoniak-Spiegels bis normal. Nach Wegnahme von Neomycin stieg der Ammoniak-Gehalt des Blutes wieder an. Bei all ihren Patienten (Cirrhosen mit und ohne neuralgischen Veränderungen) hatte das Neomycin einen positiven Einfluss auf das Sinken des Ammoniak-Spiegels.

Bei Leberkranken hat man eine Veränderung im Aminosäure-Gleichgewicht zu Ungunsten des Methionins festgestellt. Dem Methionin wird im Leberstoffwechsel in zweifacher Hinsicht eine Bedeutung zugesprochen: durch seinen Schwefelgehalt übt es eine entgiftende Funktion in der Leber aus und ausserdem liefert es die Methylgruppen für die Bildung von Cholin.

Bei schweren Lebercirrhosen wurde eine ungünstige Wirkung des Methionins beobachtet. Nach grösseren Methionin-Gaben verfielen die Patienten in einen comatösen Zustand, jedoch konnte kein Ammoniak-Anstieg im Blut gefunden werden.

Der Spiegel aller im Liquor vorkommenden Aminosäuren liegt wesentlich niedriger als im Blut, mit Ausnahme des Glutamins, dessen Konzentration im Liquor sogar höher ist. Die Entgiftung des Ammoniaks soll durch Bildung von Glutamin aus Ammoniak und Glutaminsäure erfolgen. Da der Ammoniak-Spiegel auch im Liquor bei Coma Hepaticum fast immer um ein vielfaches erhöht ist, wurde angenommen, dass die Entgiftung durch einen Hemmkörper verhindert würde.

Walshe hat in zwei Fällen von Coma Hepaticum Methioninsulfoxyd im Liquor feststellen können, welches in vitro tatsächlich ein Hemmkörper

der Glutaminsynthese ist. Man kann daher annehmen, dass die Anwesenheit von Methioninsulfoxyd auch in vivo eine hemmende Wirkung hat. Die Glutaminsäure bindet das Ammoniak nicht, dadurch kommt es zu einem Ammoniak-Anstieg im Liquor. Nach Gaben von Glutaminsäure im Überschuss wird das Verhältnis Glutaminsäure zu dem Hemmkörper Methioninsulfoxyd zu Gunsten der Glutaminsäure beeinflusst. Die Glutaminsäure-Therapie ist bisher von vielen Autoren mit unterschiedlichen Resultaten angewandt und untersucht worden:

Pelner glaubt in dem Adenosintriphosphat die notwendige Ergänzung zur Glutaminsäure-Therapie gefunden zu haben. Er schliesst sich der Theorie Weil-Malherbe's an, dass Glutaminsäure ohne ATP wahrscheinlich einen schädlichen Einfluss auf den Organismus ausübt.

Eine vollständige Klarheit über die Wirksamkeit des Arginins ist nach dem heutigen Stand der Untersuchungen noch unmöglich. Beim Krebs'schen Harnstoff-Cyclus bildet sich aus Ornithin, Kohlendioxyd und Ammoniak Citrullin. Aus Citrullin und Ammoniak entsteht Arginin und endlich aus Arginin und Wasser Harnstoff und wieder Ornithin. Das Ornithin spielt also die Rolle eines Katalysators, da es nicht verbraucht wird, sondern immer wieder in die Harnstoff-Synthese eingreift.

Harnstoff kann in allen Organen gebildet werden. Aber es ist leicht zu verstehen, dass sich dieser Vorgang hauptsächlich in der Leber abspielt, da die Leber hinsichtlich ihres Arginin-Gehaltes alle anderen Organe übertrifft.

Krebs und Henseleit gaben zu Rattenleberschnitten, die in Ammoncarbonatlösung suspendiert waren, kleinste Mengen von Ornithin, und beobachteten, dass nach diesen Gaben die Harnstoff-Synthese gewaltig anstieg. In derselben Weise wie das Ornithin, so wirkten auch Arginin und Citrullin mobilisierend auf die Harnstoff-Produktion.

Ebenso deutlich wurde die Wirksamkeit des Arginins auf die Harnstoff-Synthese von Greenstein an Ratten gezeigt. Er machte Versuche mit Ornithin, Citrullin und Arginin und fand, dass nach Arginin die grösste Wirksamkeit hinsichtlich der Harnstoff-Produktion entfaltet wurde.

Najarian und Harper konnten diese Resultate später an Hunden bestätigen.

Bessman, Shear und Fitzgerald geben eine Kombination von Ammoniumchlorid und Arginin intravenös. Sie konnten so beim Menschen bestätigen, dass die toxischen Symptome und der Ammoniak-Anstieg nach kombinierter Verabreichung geringer war als nach Zufuhr von reinem Ammoniumchlorid.

Fahey untersuchte ebenfalls die Wirkung des Arginins auf den Menschen. Er gab ein Aminosäure-Gemisch ohne Arginin und beobachtete ein Ansteigen des Blutammoniaks. Nach darauffolgenden Gaben von Arginin fiel der erhöhte Ammoniak-Spiegel wieder ab. Nach Glycin sah er ebenfalls ein starkes Ansteigen des Ammoniaks. Durch Injektionen von Arginin vor der Glycin-Gabe konnte der Anstieg des Ammoniaks verhindert werden.

Mc Dermott, Henneman und Laumont fanden nach Arginin bei 10 Patienten ein Sinken des Ammoniak-Spiegels und eine klinische Besserung 12 - 24 Stunden nach der Infusion.

Najarian und Harper hatten mit ihren zahlreichen Versuchen immer nur Erfolge nach der Behandlung mit Arginin. Der klinische Zustand der Patienten besserte sich und der Blutammoniak-Gehalt nahm ab.

Wolfe und Mitarbeiter versuchten den Ammoniak-Spiegel ebenfalls mit Arginin und Ornithin zu beeinflussen. Sie konnten sehr gute Erfolge verzeichnen. Sie beobachteten eine klinische Besserung und eine Senkung des Ammoniak-Gehaltes des Blutes. Allerdings wurden ihre Patienten auch mit anderen wirksamen therapeutischen Mitteln behandelt.

Reynolds, Redecker und Davis konnten mit Arginin keinen grossen therapeutischen Effekt erzielen, dagegen hatten Manning und Delp im letzten Jahr wieder sehr gute Erfolge im Hinblick auf die Senkung des Ammoniak-Gehaltes des Blutes und der klinischen Besserung ihrer Patienten.

Da man in der deutschen Literatur bis jetzt nur wenige Arbeiten über das Problem des Blutammoniaks und dessen Beziehungen zu den Krankheiten der Leber findet, auf der anderen Seite die Ergebnisse der ausländischen Autoren oft sehr widersprechend sind, erschien es uns wichtig für die Beurteilung der nachfolgenden Untersuchungs-Ergebnisse, diese genaue Übersicht über den jetzigen Stand der Blutammoniak-Forschung zu geben.

UNTERSUCHUNGEN ZUR BESTIMMUNG DES BLUTAMMONIAKS BEI LEBERKRANKEN UND DESSEN VERHALTEN NACH GABEN VON ARGININ UND GLUCOSE

Vorversuche zur Methode der Blutammoniak- Bestimmung und angewandte Methode

Die am häufigsten verwendete Methode zur Bestimmung von Ammoniak im Blut ist die Methode nach Conway:

Im Inneren von Mikro-Diffusions-Schälchen wird Ammoniak in Schwefelsäure aufgefangen, der Überschuss der Säure dann mit Lauge zurücktitriert.

Die in unserer Klinik von Birk ausgearbeitete Modifikation der Conway'schen Methode benötigte eine Diffusionszeit von zwei Stunden und Temperaturen von etwa 37 Grad Celsius. Es erschien uns angebracht zu untersuchen, ob die Methode auch bei niedriger Temperatur, z.B. Zimmertemperatur, ähnlich gute Resultate liefern würde.

Statt Borat-Gebrauchslösung wurde bei den nun folgenden Untersuchungen bei Zimmertemperatur Kaliumcarbonat (45 %) verwendet.

Methodik

In das Mittelabteil der Conway'schen Mikro-Diffusions-Schälchen wird die gewünschte Menge der n/1000 Schwefelsäure eingebracht. In den äusseren Teil der Schälchen wird auf die eine Seite Kaliumcarbonat und auf die andere Seite Ammonsulfat in der jeweils gewünschten Menge und Konzentration gegeben. Die Schälchen werden dann mit Glasplatten zugedeckt. Als Dichtungsmittel dient alkalisches Glycerin (PH 8.3 - 10). Durch vorsichtiges Schwenken werden nun Ammonsulfat und Kaliumcarbonat miteinander vermischt.

Nach Ablauf der Diffusionszeit wird die Schwefelsäure mit n/1000 Natronlauge titriert.

Berechnung an Hand eines Beispiels:

Eingesetzt 0.2 γ N als Ammonsulfat. Faktor der NaOH = 1

Titration des Leerversuches	0.090 ml
Titration des Diffusionsversuches	<u>0.075 ml</u>
	0.015 ml

0.015 ml einer n/1000 NaOH entsprechen 0.015 μ Mol NH_3 .

$$14 \times 0.015 \times 1 = 0.21$$

Die nun folgenden Versuche dienen zur Bestimmung der Diffusionszeit.

- 1.) A = Mittelabteil: 0.1 ml Schwefelsäure (n/1000)
 B = Aussenteil: 0.1 ml Kaliumcarbonat, 45 %
 C = Aussenteil: 0.1 ml Ammonsulfat, 0.23 %, verdünnt 1 : 250
 und 2 : 250

Mit Hilfe von 21 Einzel-Versuchen dieser mengenmässigen Zusammensetzung wurde festgestellt, dass hier eine Diffusionszeit von 40 Min. nötig ist.

Es wurden bei einer Diffusionszeit von 40 Min. 95 % - 105 %, im Mittel 100 % des eingesetzten Stickstoffes wiedergefunden.

- 2.) A: 0.2 ml Schwefelsäure
 B: 0.2 ml Kaliumcarbonat
 C: 0.2 ml Ammonsulfat

Es wurden hier 36 Einzel-Versuche gemacht. Bei einer Diffusionszeit von 70 Min. wurden 91 % - 96 %, im Mittel 94 % der eingesetzten Stickstoffmenge wiedergefunden.

- 3.) A: 0.3 ml Schwefelsäure
 B: 0.3 ml Kaliumcarbonat
 C: 0.3 ml Ammonsulfat

29 Einzel-Versuche zeigten, dass hier eine Diffusionszeit von 100 Min. die besten Resultate brachte. Es wurden bei dieser Diffusionszeit 87 % - 107 %, im Mittel 97 % der eingesetzten Stickstoffmenge wiedergefunden.

- 4.) A: 0.5 ml Schwefelsäure
 B: 0.5 ml Kaliumcarbonat
 C: 0.5 ml Ammonsulfat

Hier zeigten 46 Einzel-Versuche, dass bei einer Diffusionszeit von 120 Min. nur 83 % - 85 %, im Mittel 84 % des eingesetzten Stickstoffes wiedergefunden werden konnte.

- 5.) A: 0.1 ml Schwefelsäure
 B: 0.5 ml Kaliumcarbonat
 C: 0.5 ml Ammonsulfat

Aus 34 Einzel-Versuchen zeigte sich, dass hier eine Diffusionszeit von 3 Stunden notwendig ist. Bei 180 Min. wurden 88 % - 104 %, im Mittel 96 % des eingesetzten Stickstoffes wiedergefunden.

- 6.) A: 0.2 ml Schwefelsäure
 B: 0.5 ml Kaliumcarbonat
 C: 0.5 ml Ammonsulfat

Nach 65 Einzel-Versuchen konnte man ersehen, dass hier ebenfalls eine Diffusionszeit von 180 Min. notwendig ist. Es wurden hier bei dieser Diffusionszeit 95 % - 103 %, im Mittel 99 % des eingesetzten Stickstoffes wiedergefunden.

Die quantitative Zusammensetzung dieser letzten Versuchsreihe erschien uns am zweckmässigsten und wurde in all unseren nachfolgenden Ammoniak-Bestimmungen verwendet.

Für die Bestimmung von Ammoniak im Blut wurde anstelle der Ammonsulfatlösung 0.5 ml heparinisiertes Vollblut eingesetzt.

Die Berechnung des Blut-Ammoniaks in Gamma % erfolgte nach der Formel:

Titration des Leerversuches - Titration der Blutanalyse (in ml)

$$\times \text{Faktor} \times 17 \times 1000 : 5$$

1. BESTIMMUNG DES BLUTAMMONIAKS BEI GESUNDEN UND LEBER-KRANKEN

Wie schon in den vorhergegangenen Abschnitten erwähnt, ist es bis heute noch sehr umstritten, ob die Ammoniak-Bestimmung, wie sie bis heute bekannt und angewandt ist, für eine genaue Diagnose-Stellung bei Leberkranken verwendet werden kann.

Wir wissen, dass keiner der Autoren, die sich bis jetzt mit dieser Frage beschäftigt haben, eine gewisse Beziehung zwischen den Krankheiten der Leber und dem Ammoniak-Spiegel des Blutes leugnet.

In den nun folgenden aufgezeichneten Untersuchungen soll die Beziehung Blutammoniak : Leberkrankheit noch einmal beleuchtet werden.

Es wurde der Blutammoniak-Wert von 34 ausgewählten stationären Patienten mit den verschiedensten Krankheiten untersucht. Die Blutabnahme erfolgte in jedem Fall zwischen 8 und 10 Uhr morgens, die Patienten waren nüchtern.

Der Untersuchende wusste nichts über die Art und Schwere der Erkrankung seiner Patienten, so dass eine Beeinflussung der Resultate in dieser Hinsicht ausgeschlossen werden kann. Die Bestimmung des Blutammoniahs erfolgte zwischen 3 und 5 Min. nach der Blut-Entnahme.

Gruppe I

Kury, Elisabeth 21 Jahre	Ulcus ventr.	48 γ NH ₃ %
Mayer, Horst 26 Jahre	Scheuermann'sche Krankheit, Wirbel- Einbrüche	70 "
Rank, Joseph 24 Jahre	Akute Nephritis mit nephrot. Einschlag	47 "
Dietl, Willi 34 Jahre	Pankreas Insuffizienz	67 "
Sack, Fritz 22 Jahre	Hodgkin'sche Krankheit	53 "

Fleischmann, Rudolf	Ulcus ventr., Cholangiolitis	70 γ $\text{NH}_3\%$
Eberl, Matthias 55 Jahre	Migräne	60 "
Bonath, Michael 37 Jahre	Fieberhafter Infekt, Nephropathie mit Hochdruck, Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit der Niere	67 "
Schunk, Wenzel 57 Jahre	Durchblutungsstörungen	70 "
Hafner, Nikolaus 67 Jahre	Herzinsuffizienz, Asthma cardiale	57 "
Tschierter, Helmut 36 Jahre	Vegetative Dystonie	60 "
Beck, Fabian 52 Jahre	Beginnendes Lungenemphysem	70 "
Wüst, Ambros 73 Jahre	Allgem. Sklerose, Tuberkulose	71 "
Menzer, Philipp 52 Jahre	Magersucht, Osteoporose der Wirbelsäule, Zustand nach Gastrektomie	75 "
Plötz, Johann 46 Jahre	Osteochondrose	68 "

Sämtliche in dieser Gruppe aufgeführten Patienten hatten normale Serum-Labilitätsproben, Harn o.B. Ebenso fanden sich normale E'phorese-Werte mit Ausnahme des Patienten Schunk, Wenzel, bei dem die Gamma Globuline erhöht waren (Albumin 46.6, α_1 5.4, α_2 11.5, β 11.4, γ 25.1).

Der Ammoniak-Mittelwert dieser Gruppe ist : 64.

Gruppe II

Theimer, Eduard Lebercirrhose 35.3 % Gamma Globuline, Bromthalein 13.6, Serum-Bilirubin 7.63 (0.57), Weltmann'sche Reaktion VIII, Thymol +, Ges. Eiweiss 8.25, Harn Ubg. ++, Ub. ++	139 γ NH_3 %
Flemisch, Johann 75 Jahre <u>Laparoskopie</u> - Lebercirrhose 45.5 % Gamma Globuline, Bromthalein 42.4, Takata ++, Weltmann'sche Reaktion VIII, Thymol +, Ges. Eiweiss 6.85, Harn Ubg. +++++, Ub. +++++	167 γ NH_3 % <u>Sektion</u>
Knittel, Alois Lebercirrhose, Hepato-celluläres Carcinom 32.7 % Gamma Globuline, Bromthalein 28.8, Harn Ubg. ++, Ub. +++, B. +	152 γ NH_3 % <u>Sektion</u>
Goldbrunner, Albert 66 Jahre Lymphathische Leukämie, Pyelitis, Cystitis, Herzinsuffizienz 42.5 % Gamma Globuline, Takata +++, Weltmann VI 1/2, Thymol +, Cadmium ++, Germanin ++, Ges. Eiweiss 5.86	136 γ NH_3 %
Obermeier, Karl 66 Jahre Lebercirrhose, starker Juckreiz 37.0 % Gamma Globuline, Serum-Bilirubin 1.29 (0.69), Takata +, Weltmann'sche Reaktion VII, Thymol +, Cadmium ++, Germanin ++, Ges. Eiweiss 6.60	105 γ NH_3 %
Reutner, Erich 22 Jahre Lebercirrhose 53 % Gamma Globuline, Bromthalein 42.2, Serum-Bilirubin 4.45 (3.45), Harn Ubg. ++, Ges. Eiweiss 5.53	133 γ NH_3 %
Enders, Karl 59 Jahre Epidemische Hepatitis 27.1 % Gamma Globuline, Bromthalein 46.4, Serum-Bilirubin 3.6 (1.89), Takata +, Thymol +, Cadmium ++, Germanin +, Ges. Eiweiss 6.60, Harn Ub. +	102 γ NH_3 %

- Schmidt, Luise 47 Jahre 102 γ NH₃ %
 Zustand nach Gallengangsplastik, Leberabszess mit Fistel,
 Leberparenchymschaden, Myxödem
 29.7 % Gamma Globuline, Bromthalein 26.4, Weltmann'sche Reaktion VII 1/2, Thymol +, Ges. Eiweiss 8.58, Harn Ubg. +, Ub. +
- Lang, Karl 63 Jahre 103 γ NH₃ %
 Stauungshyperämie der Leber, Herzmuskelinfarkt Sektion
 26.4 % Gamma Globuline, Weltmann'sche Reaktion VI, Cadmium+, Ges. Eiweiss 6.85, Harn Ubg. +, Ub. ++
- Brodinger, Kaspar 69 Jahre 93 γ NH₃ %
 Chron. Lungenemphysem, allgemeine Arteriosklerose, Stauungsinduration, Herzinsuffizienz, vergrösserte Leber Sektion
 27.0 % Gamma Globuline, Weltmann'sche Reaktion VII 1/2 Cadmium +, Ges. Eiweiss 6.27, Serum-Bilirubin 1.03 (0.75)
- Traimer, Karl 63 Jahre 126 γ NH₃ %
 Papillencarcinom, Verschluss der abführenden Gallenwege Operation
 24.3 % Gamma Globuline, Bromthalein 38.4, Serum-Bilirubin 8.05 (4.60), Weltmann'sche Reaktion VI, Ges. Eiweiss 7.59, Harn Ubg. Spur, Ub. +
- Steinmeier, Christoph 70 Jahre 135 γ NH₃ %
 Lebercirrhose, Herzinsuffizienz Laparoskopie
 23.9 % Gamma Globuline, Bromthalein 42.4, Ges. Eiweiss 4.45
- Moser, Therese 69 Jahre 90 γ NH₃ %
 Leberstauung, generalisierte Sklerose, Ren mobilis
 22.4 % Gamma Globuline, Ges. Eiweiss 6.85, Harn Ubg. +, Ub. +
- Kunert, Hedwig 64 Jahre 117 γ NH₃ %
 Hepatitis, Arthritis
 20.6 % Gamma Globuline, Serum-Bilirubin 1.80 (1.09), Weltmann'sche Reaktion VII 1/2, Takata +, Thymol +, Germanin +, Ges. Eiweiss 6.52, Harn Ub. +

Kainz, Maria 71 Jahre

136 γ NH₃ %

Hepatitis, Herzinsuffizienz

11.2 % Gamma Globuline, Bromthalein 15.3, Serum-Bilirubin 1.86 (1.06), Ges. Eiweiss 6.77, Harn Ubg. ++, Ub. +++

Rosner, Otto 68 Jahre

102 γ NH₃ %

Herzinsuffizienz, allgemeine Sklerose, Nephrosklerose, Stauungsleber

27.4 % Gamma Globuline, Weltmann'sche Reaktion VI, Cadmium +, Ges. Eiweiss 5.28

Gruppe III

Mayr, Centa 24 Jahre

185 γ NH₃ %
(12.11.58)

Meningitis tuberculosa unter Therapie mit grossen Dosen INH

27.4 % Gamma Globuline, Weltmann'sche Reaktion VII, Thymol +, Ges. Eiweiss 6.27, Harn Ub. ++

21.2 % Gamma Globuline, Weltmann'sche Reaktion VI, Ges. Eiweiss 6.68, Harn Ubg. ++, Ub. +

83 γ NH₃ %
(26.11.58)

Rogner, Ludwig 30 Jahre

117 γ NH₃ %

Myocarditis

E'phorese normal, Serum-Labilitätsproben normal, Harn o.B.

Haberl, Franz-Xaver

92 γ NH₃ %

Migräne, Osteochondrose, Kieferhöhlenverschattung, bds.

22 % Gamma Globuline, Weltmann'sche Reaktion VII, Cadmium -, Bromthalein 32, Urin o.B.

Bei der ersten Gruppe der hier untersuchten Patienten war vorher keine krankhafte Veränderung der Leber festgestellt worden. Die gefundenen Blutammoniak-Werte scheinen diese Diagnose zu bestätigen. Der Ammoniak-Mittelwert dieser Gruppe kann also als Mittelwert von Normalen angesehen werden.

Bei der zweiten Gruppe handelte es sich um verschiedene Leberleiden. Wie man sehen kann, sind die gefundenen Ammoniak-Werte in jedem Fall erhöht gegenüber den Normal-Werten.

Bei der dritten Gruppe finden wir erhöhte Ammoniak-Werte bei Patienten, bei denen kein Leberleiden diagnostiziert werden konnte.

Das Verhältnis Übereinstimmung zu Nicht-Übereinstimmung des Blut-Ammoniak-Gehaltes mit der gestellten und gefundenen Diagnose ist also in unserem Fall 33 : 3. Wenn man die Resultate der anderen Leberfunktionsproben mit diesen hier gefundenen und zu 90 % richtigen Ergebnissen vergleicht, so fällt der Vergleich für die Ammoniak-Bestimmung nicht allzu schlecht aus.

Die Auffassung von Birk, dass die Ammoniak-Bestimmung eine brauchbare Methode für die klinische Diagnostik ist, wäre hiermit also ein zweites Mal bewiesen.

Abbildung Nr. 1 zeigt eine Gegenüberstellung der Birk'schen und in diesen Untersuchungen gefundenen Blutammoniak-Werten. Wie die Abbildung zeigt, sind die Ergebnisse gut reproduzierbar, obwohl sie im Abstand eines Jahres und völlig unabhängig voneinander gewonnen wurden.

Die gute Reproduzierbarkeit kann auch noch an einigen anderen Beispielen gezeigt werden:

Steinmeier	11.11.58	135 $\mu\text{NH}_3\%$
	21.11.58	137 "
Rogner	7.11.58	102 "
	18.11.58	117 "
Mayr	26.11.58	83 "
	27.11.58	76
Kunert	10.11.58	132 "
	27.11.58	117

In diesem Zusammenhang konnten wir auch feststellen, dass mit dem Eintritt in das Coma der Blutammoniak-Wert deutlich anstieg und stark wechselte:

Reutner	5.12.58	133 $\mu\text{NH}_3\%$
	Prae-Coma	
	9.12.58	184 "
	Coma	
	17.12.58	282 "
	18.12.58	241

2. VORSCHLÄGE ZUR VERBESSERUNG DER BLUTAMMONIAK-BESTIMMUNG.

Ist es nun möglich, die Methode der Ammoniak-Bestimmung noch zu verbessern, um noch genauere Resultate zu erzielen und einen vielleicht tieferen Einblick in das Verhältnis des Blut-Ammoniaks zur Schwere der Krankheit zu bekommen?

Zur genaueren Auswertung der Resultate unserer Ammoniak-Bestimmungen erschien es uns als wichtig, auch einen Anhalt über die Menge des Ammoniak-Vorläufers zu gewinnen. Aus diesem Grund wurde der Versuch gemacht, die Bestimmung nicht nur einmal, sondern dreimal in verschiedenen Zeitabständen durchzuführen, und zwar nach 5 Min., 30 Min. und 60 Min. nach Entnahme.

Es wurden wieder normale und leberkranke Patienten in dieser Weise untersucht.

Mayer, Horst	70 - 93 - 110 $\mu\text{NH}_3\%$
Rank, Joseph	47 - 70 - 83 "
Dietl, Willibald	67 - 73 - 90 "
Bonath, Michael	67 - 90 - 107 "
Fleischmann, Rudolf	70 - 90 - 117 "
Schunk, Wenzel	70 - 90 - 113 "
Tschieter, Helmut	60 - 80 - 103 "
Plötz, Johann	68 - 75 - 95 "
Eberl, Matthias	60 - 60 - 80 "

Rosner, Otto	102 - 112 - 156 $\mu\text{NH}_3\%$
Reutner, Erich	133 - 167 - 187 "
Enders, Karl	102 - 105 - 133 "
Traimer, Karl	126 - 211 - 256 "
Obermeier, Karl	105 - 119 - 143 "
Theimer, Eduard	139 - 153 - 177 "
Flemisch, Johann	167 - 204 - 207 "
Goldbrunner, Albert	136 - 139 - 163 "
Knittel, Alois	152 - 221 - 257 "

Bei folgenden Patienten konnten nur die 5 und 30 Min. Werte untersucht werden:

Schmidt, Luise	102 - 152 $\mu\text{NH}_3\%$
Steinmeier, Chr.	135 - 152 "
Kunert, Hedwig	117 - 137 "
Kainz, Maria	136 - 163 "
Lang, Karl	103 - 140 "
Moser, Therese	90 - 103 "

Bei den drei Patienten, bei denen kein Leberschaden diagnostiziert, aber trotzdem ein hoher Blutammoniak-Wert gefunden wurde, wurden ebenfalls die 5, 30 und 60 Min. Werte bestimmt.

Rogner, Ludwig	117 - 123 - 146 $\mu\text{NH}_3\%$
Mayr, Centa	83 - 73 - 107 "
	76 - 80 - 103 "
Haberl, Franz	91 - 136 - 156 "

Auch die 30 und 60 Min. Ammoniak-Werte sind gut reproduzierbar.

Wenn man die gefundenen Ergebnisse betrachtet und miteinander vergleicht, dann bemerkt man bei den normalen Patienten einen fast regelmässig anmutenden Anstieg. Dagegen zeigen die erhöhten Ammoniak-Werte bei Leberkranken ein anderes, unregelmässigeres Bild und einen sehr viel höheren Anstieg.

Die graphische Darstellung dieser Ergebnisse zeigt Abb. 2.

Bei der rechnerischen Auswertung dieser Ergebnisse sieht man, dass der Ammoniak-Gehalt immer ansteigt, und zwar bei Lebergesunden um 23 - 47 $\mu\%$, im Mittel um 35 $\mu\%$, bei Leberkranken um 27 - 130 $\mu\%$, im

Mittel um 58 $\gamma\%$. Diese Zahlen können als ein Hinweis auf die Menge der Ammoniak-Vorläufer angesehen werden, über deren Art und Eigenschaften bisher noch nichts bekannt war.

In den nun nachfolgenden Arbeiten soll der Einfluss des Arginins und Glucose auf den Blutammoniak und dessen Vorläufer untersucht werden. Die bei diesem Teil der Arbeit verwendeten Abkürzungen bedeuten:

V	= vor der Infusion
nl	= unmittelbar nach Ende der Infusion
2, 3n	= 2, 3 Stunden nach Ende der Infusion
nT	= nächster Tag.

Bei den Patienten Steinmeier und Kunert wurden die Ammoniak-Werte vor der Infusion, 1 Std., 2 Std. und 4 Std. nach Anlegen der Infusion gemessen. Die Infusionen dauerten hier jeweils 2 Stunden.

3. DER EINFLUSS DES L-ARGININHYDROCHLORIDS UND GLUCOSE AUF DEN AMMONIAK-SPIEGEL DES BLUTES

In dieser Versuchsreihe wurden 25 g L-Argininhydrochlorid in 10 % Traubenzuckerlösung als Infusionen gegeben.

1. Steinmeier (500 ml)	V	137 $\gamma\text{NH}_3\%$
	ln	190 "
	2n	173 "
	4n	157 "
	nT	135 "
2. Kunert (500 ml)	V	117 "
	ln	97 "
	2n	86 "
	4n	86 "
	nT	76 "

3. Theimer (500 ml)	V	139	$\mu\text{NH}_3\%$
	nI	146	"
	3n	143	"
	nT	105	"
4. Flemisch (500 ml)	V	167	"
	nI	190	"
	3n	211	"
	nT	173	"
5. Reutner (500 ml)	V	228	"
	nI	180	"
	2n	136	"
	nT	218	"
6. Reutner (500 ml)	V	241	"
	nI	184	"
	2n	160	"
	6Tn	282	"
7. Goldbrunner (500 ml)	V	133	"
	nI	235	"
	2n	245	"
	nT	126	"
8. Obermeier (500 ml)	V	116	"
	nI	99	"
	3n	95	"
	nT	-	"
9. Plötz (500 ml)	V	68	"
	nI	119	"
	2n	109	"
	nT	-	"
10. Theimer (1000 ml)	V	194	"
	nI	177	"
	2n	184	"
	nT	78	"

11. Enders (1000 ml)	V	102 γ $\text{NH}_3\%$
	nI	105 " "
	2n	126 " "
	nT	75 " "

Wie man aus den hier gefundenen Ergebnissen nach einer Infusion (= 500 ml) sehen kann, macht das Verhalten des Blutammoniak-Spiegels einen uneinheitlichen Eindruck.

Eine eingehende Befragung der Patienten (durch verschiedene behandelnde Ärzte) zeigte, dass sie sich alle ausnahmslos nach einer Arginin-Infusion "besser" als vorher fühlten, auch in den Fällen, in denen wir ein Ansteigen des Blutammoniaks beobachten konnten.

Eine für uns unerwartete Wirkung des Arginins zeigte sich bei dem Patienten Obermeier. Dieser litt an einem sehr starken Juckreiz, der bisher erfolglos behandelt wurde. Schon während der Infusion nahm dieser Juckreiz ab, bei Ende der Infusion war er ganz verschwunden. Auch in der nachfolgenden Nacht blieb der Patient beschwerdefrei. Erst am nächsten Tag trat der alte Zustand wieder ein.

Die Doppel-Infusionen (= 1000 ml) scheinen ein einheitlicheres Ergebnis zu liefern. Bei beiden Patienten sehen wir am nächsten Tag einen sehr deutlichen Abfall des Blutammoniaks.

Die Mittelwerte unserer hier gefundenen Resultate sind:

<u>500 ml</u>			<u>1000 ml</u>		
V	160	γ $\text{NH}_3\%$	V	148	γ $\text{NH}_3\%$
nI	152	" "	nI	141	" "
2-3n	154	" "	2n	155	" "
nT	139	" "	nT	76	" "

Bei der Betrachtung der Mittelwerte sehen wir keine negativen Ergebnisse nach unseren Infusionen. Nach einer 500 ml Infusion finden wir am nächsten Tag einen geringen, nach der Doppel-Infusion einen sehr starken Abfall des Blutammoniaks. Unmittelbar nach Ende der Infusion oder auch ein paar Stunden später ist noch keine grosse Veränderung des Blutammoniaks festzustellen.

3a. VERGLEICH MIT ERGEBNISSEN DER LITERATUR

Da die Resultate der verschiedenen Autoren über die Wirkung des Arginins sehr unterschiedlich sind, soll hier der Versuch gemacht werden, drei amerikanische Arbeiten mit den in unseren Untersuchungen gefundenen Ergebnissen zu vergleichen.

Bei allen vorliegenden Arbeiten über die Arginin-Therapie bei Leber-Erkrankungen wurde L-Arginin verwendet. Dieses basiert auf den Untersuchungen von Krebs über den Stoffwechsel von optisch aktiven Aminosäuren. Er hat festgestellt, dass die L-Form im Organismus schneller umgesetzt wird als die D-Form.

Die Infusionen bestehen immer aus einer Kombination von Arginin und Glucose. Zucker soll eine gute therapeutische Wirkung bei Leberkrankheiten haben. Die oft vorhandene Verarmung der Leberzelle an Glykogen soll hiermit beseitigt werden, da die Sättigung der Leberzelle mit Glykogen als der Ausdruck der vollen Leistungsfähigkeit der Leber betrachtet wird.

Die Grundlage zu der Arginin-Traubenzucker-Kombination scheinen jedoch die Versuche von Krebs und Henseleit gegeben zu haben. Sie stellten fest, dass wenn zur Versuchslösung Glucose, Fruktose, Lactat oder Pyruvinat gefügt wird, die Harnstoffbildung in der Leber ansteigt.

Die Unterschiede der vier zu vergleichenden Arbeiten sind in der folgenden Übersicht zusammengestellt.

	Najarian	Wolfe	Reynolds	Staudinger
Zahl der Patienten	15	15	32	12
Art der Krankheit	verschiedene Cirrhosen	meist alkoh. Cirrhosen	meist alkoh. Cirrhosen	diffuse Leberkrankh.
Methoden	Conway	Conway	Seligson	Conway
Art der Infusion	25 g Arginin-Hydrochlorid 10 % Glucose	20-50 g Arg. - monohydrochlorid 10 % Glucose	30 g Arg. - hydrochlorid	25 g Arginin-hydrochlorid 10 % Glucose
Gerinnungs-hemm. Zusatz	Heparin	nicht angegeben	Oxalat	Heparin
Bestimm. Zeit	unter 5 Min.	2-4 Min.	nicht angegeben	unter 5 Min.
Normal-Werte	40 - 60	70	30 - 90	64

Im Folgenden wurden nur die Blutammoniakwerte zum Vergleich herangezogen, die unter den möglichst gleichen Voraussetzungen gemacht wurden. Aus diesem Grunde konnten nur die Werte unmittelbar vor (erste Zeile = V) und nach der Infusion (zweite Zeile = nI) miteinander verglichen werden. Wenn bei manchen Patienten mehrere Infusionen gemacht wurden, so wurden hier nur die Resultate der jeweils ersten Infusion verwendet.

Najarian und Harper.

V	167	186	258	139	193	174	147	196	157	174	161	119
nI	139	132	244	54	183	138	116	184	129	142	112	97

12 Patienten,

deutlicher Abfall des Blutammoniaks bei 10 Patienten keine Änderung bei zwei Patienten.

Wolfe und Mitarbeiter.

V	81	151	70	123	62	150	168	119	115	186
nI	104	101	60	51	59	237	117	51	113	93

10 Patienten,

deutlicher Abfall des Blutammoniaks bei 5 Patienten, Anstieg bei 2 Patienten, keine Änderung bei 3 Patienten.

Reynolds und Mitarbeiter.

V	170	240	105	160	210	230	190	220	160	120	100	160	120	160
nI	220	200	230	150	170	230	160	140	230	80	90	150	160	160

14 Patienten,

deutlicher Abfall des Blutammoniaks bei 6 Patienten, Anstieg bei 4 Patienten, keine Änderung bei 4 Patienten.

Unsere Werte.

V	137	117	139	167	228	241	133	116
nI	173	86	146	190	180	184	235	99

8 Patienten,

deutlicher Abfall des Blutammoniaks bei 4 Patienten, Anstieg des Ammoniaks bei 3 Patienten, keine Änderung bei einem Patienten.

Es ergibt sich hieraus also folgendes Bild:

	Abfall	keine Änderung	Anstieg des Ammoniaks
Najarian	84 %	16 %	-
Wolfe	50 %	30 %	20 %
Reynolds	43 %	28.5 %	28.5 %
Unsere Ergebnisse	50 %	12 %	38 %

Die Ammoniakwerte eines Patienten ohne Leberschaden vor und unmittelbar nach der Infusion:

V	68 μ NH ₃ %
nI	99 μ NH ₃ %

Es ist also unmittelbar nach der Infusion zu einem leichten Anstieg des Blutammoniaks gekommen. Aus der amerikanischen Literatur sehen wir, dass es bei schweren Lebercirrhosen meistens unmittelbar nach den Infusionen schon zu einem Abfall kommt. Vielleicht verhalten sich leichter Lebergeschädigte ähnlich wie Normale?

Wenn man nun endlich die Mittelwerte der Resultate der vier Arbeiten miteinander vergleicht, so ergibt sich folgendes Bild:

Najarian und Harper

V 173 $\mu\text{NH}_3\%$
nI 139 " 3

Wolfe und Mitarbeiter

V 122 $\mu\text{NH}_3\%$
nI 99 " 3

Reynolds und Mitarbeiter

V 167 $\mu\text{NH}_3\%$
nI 169 " 3

Eigene Werte

V 160 $\mu\text{NH}_3\%$
nI 152 " 3

Wenn man von der Verschiedenheit des Patienten-Materials absieht, so muss bei der Beurteilung der Ergebnisse auch noch ein anderer, sehr wichtiger Faktor berücksichtigt werden. Najarian, Wolfe und auch Reynolds haben neben den Arginin-Gaben die Blutammoniak-Konzentration auch noch mit anderen therapeutischen Massnahmen beeinflusst. Es soll ausserdem auch nicht vergessen werden, dass Reynolds als einziger eine Infusion ohne Glucose-Zusatz verwendete.

In unserer Münchner Klinik wurden die Patienten ausschliesslich mit Arginin-Glucose behandelt.

Najarian und Mitarbeiter sind sich wohl darüber im Klaren, dass durch die Wirkung des Argininhydrochlorids eventuell der Ammoniak-Spiegel gesenkt wird, aber die Grundkrankheit doch damit nicht beseitigt werden kann.

Bei einem Patienten mit normaler Leberfunktion, bei dem es durch toxische Dosen von Ammoniumsalzen zu einer Ammoniak-Vergiftung gekommen ist, wäre Arginin z.B. die Methode der Wahl. Die Arginin-Medikation beim Lebercoma ist nur so etwas wie eine erste Hilfe, die durch andere therapeutische Massnahmen unterstützt werden muss. Gaben von Ammoniumchlorid, Kunsthärzen die Ammonium enthalten, und natürlich Diamox, sol-

len unterbleiben. Ebenso ist Eiweiss einzuschränken, um das bakterielle Entstehen des Ammoniaks zu verhindern. Aus demselben Grund sollen gastro-intestinale Blutungen kontrolliert und beseitigt und Neomycin gegeben werden.

4. DER EINFLUSS VON 10 % GLUCOSE AUF DEN AMMONIAK-SPIEGEL DES BLUTES

In der nun folgenden Versuchsreihe wurden Infusionen mit 10 % Traubenzuckerlösungen gemacht.

1. Kunert (500 ml)	V	133	$\gamma \text{NH}_3\%$
	ln	119	"
	4n	143	"
2. Reutner (500 ml)	V	218	"
	nI	180	"
	5n	255	"
3. Obermeier (500 ml)	V	80	"
	nI	99	"
	3n	139	"
4. Theimer (500 ml)	V	105	"
	nI	136	"
	2n	190	"
5. Flemisch (500 ml)	V	163	"
	nI	224	"
	3n	265	"
6. Theimer (1000 ml)	V	78	"
	nI	105	"
	2n	122	"
7. Enders (1000 ml)	V	75	"
	nI	109	"
	2n	-	"

Bei jedem Patienten ist ein deutliches Ansteigen des Blutammoniaks nach Glucose zu beobachten.

Die Mittelwerte dieser Versuche zeigen folgendes Bild:

<u>500 ml</u>		<u>1000 ml</u>	
V	140	V	76
nI	152	nI	107
2-5n	199	2n	122

Der Anstieg des Blutammoniaks kommt auch hier sehr deutlich zum Ausdruck.

4a. VERGLEICH MIT ERGEBNISSEN DER LITERATUR

Leider haben sich noch nicht viele Autoren mit solchen Glucose-Kontroll-Versuchen beschäftigt.

Iber, Thomas und Chalmers machten Infusionen mit Glucose in Verbindung mit der Glutaminsäure-Therapie. Sie beobachteten ebenfalls ein Ansteigen des Blutammoniaks.

Reynolds und Mitarbeiter gaben Traubenzucker in Verbindung mit der Arginin-Therapie. Der Vollständigkeit wegen möchte ich auch diese Arbeit nicht unbeachtet lassen und sie mit unseren Werten vergleichen.

Reynolds und Mitarbeiter.

Arginin							Glucose					
V	170	220	160	190	140	110	V	160	190	100	170	240
nI	220	150	150	160	80	110	nI	230	200	90	180	200

Mittelwerte:

Arginin			Glucose		
V	170		V	172	
nI	175		nI	152	

Unsere Mittelwerte:

Arginin			Glucose		
V	153		V	140	
nI	140		nI	152	

Es wurden wieder nur die Daten miteinander verglichen, die unter denselben Voraussetzungen gemacht wurden. Da eine deutliche Verschiebung der Ammoniak-Konzentration erst frühestens zwei Stunden nach Ende

einer Glucose-Infusion eintritt, so sagen die Reynold'schen Werte leider nicht sehr viel aus. Das leichte Abfallen des Ammoniak-Spiegels nach der Glucose kann wahrscheinlich eher der Comatherapie zugeschrieben werden als dem reinen Glucose-Effekt.

5. DER EINFLUSS DES L-ARGININHYDROCHLORIDS AUF DEN AMMONIAK-SPIEGEL DES BLUTES

Wir sehen aus den vorhergegangenen Ergebnissen, dass der Blutammoniak-Spiegel unter Glucose in allen Fällen ansteigt, während nach gemeinsamen Infusionen von L-Argininhydrochlorid und Glucose teils ein Abfall, teils ein Anstieg zu verzeichnen ist. Wenn man nun die Werte dieser Arginin-Versuche für die Ergebnisse der Glucose-Kontroll-Versuche korrigiert, so findet man in allen kontrollierten Fällen ein Absinken des Ammoniak-Spiegels zwei Stunden nach Beendigung der Infusion. Die uneinheitlichen Werte nach den Arginin-Infusionen erweisen sich als die Folge der Überlagerung des Arginin-Effektes durch den Glucose-Effekt.

	(a) Arginin + Glucose	(b) Glucose
Kunert	V 117 4n 86 = - 31	V 133 4n 143 = +10
Reutner	V 228 2n 136 = -92	V 218 5n 255 = +37
Obermeier	V 116 3n 95 = -21	V 80 3n 139 = +59
Theimer	V 139 3n 143 = +4	V 105 2n 190 = +85
Flemisch	V 167 3n 211 = +44	V 163 3n 265 = +102
Theimer	V 194 2n 184 = -10	V 78 2n 122 = +44

Der reine Effekt des Argininhydrochlorids ohne Glucose bewirkt also ein Absinken des Blutammoniak-Spiegels um:

	(a - b)	Abfall des Ammoniaks
Ku	-31 +10 =	41 γ $\text{NH}_3\%$
Reu	-92 +37 =	129 "
Ob	-21 +59 =	80 "
Thei	+ 4 +85 =	81 "
Fle	+44 +102 =	58 "
Thei	-10 +44 =	54 "

6. BEEINFLUSSUNG DES ZWISCHEN 5 + 60 MIN. ABGEBAUTEN AMMONIAK-VORLÄUFERS.

Die nun folgenden Versuche zeigen einen Einfluss unserer Infusionen auch auf die Menge des zwischen 5 und 60 Min. abgebauten Ammoniak-Vorläufers.

Es wurden in dieser Versuchsreihe jeweils die 5, 30 und 60 Min.-Werte gemessen.

a) Infusionen mit L-Argininhydrochlorid/Glucose

1. Reutner	V	228	228	252
(500 ml)	nI	180	170	184
	2n	136	136	143
	nT	218	235	255
2. Obermeier	V	116	119	146
(500 ml)	nI	99	122	133
	3n	95	95	82
	nT	80	91	-
3. Plötz	V	68	75	95
(500 ml)	nI	119	146	143
	2n	109	102	109
4. Theimer	V	139	153	177
(500 ml)	nI	146	146	175
	3n	143	150	160
	nT	105	116	143

5. Flemisch (500 ml)	V	167	204	207
	nI	190	211	228
	3n	211	-	228
	nT	163	180	197
6. Goldbrunner (500 ml)	V	133	136	150
	nI	235	265	275
	2n	245	245	245
	nT	126	177	197
7. Theimer (1000 ml)	V	194	214	214
	nI	177	190	190
	2n	184	194	194
	nT	78	92	102
8. Enders (1000 ml)	V	102	105	133
	nI	105	136	177
	2n	126	136	143
	nT	75	102	163

Wie man aus den hier gefundenen Werten deutlich sehen kann, fällt nach den Infusionen auch die beim Stehen freigesetzte Menge des Ammoniaks ab.

Die nächsten Versuche untersuchen die Wirkung der Glucose auf die Ammoniak-Vorläufer.

b) Infusionen mit 10 % Glucose.

1. Theimer (500 ml)	V	105	116	143	} NH ₃ %
	nI	136	163	177	
	2n	190	184	194	
2. Flemisch (500 ml)	V	163	180	197	"
	nI	224	238	262	"
	3n	-	265	296	"
3. Reutner (500 ml)	V	218	235	255	"
	nI	180	211	221	"
	5n	255	267	-	"

4. Obermeier (500 ml)	V	80	91	-	$\gamma \text{NH}_3\%$
	nI	99	129	133	"
	3n	139	163	207	"
5. Theimer (1000 ml)	V	78	92	102	"
	nI	105	133	177	"
	2n	122	129	136	"
6. Enders (1000 ml)	V	75	102	163	"
	nI	109	238	238	"
	2n	-	-	-	"

Das Ansteigen auch der 30 und 60 Min. -Werte lässt sich deutlich erkennen.

Die Auswertung der Resultate aus a und b ergibt in allen Fällen 2 - 5 Stunden nach L-Arginin-Glucose-Gaben einen Abfall der Vorläufer-Konzentration um im Mittel Gamma 20 %. Nach Glucose bleibt dieser Abfall der Ammoniak-Vorläufer aus oder ist wesentlich kleiner; mittlerer Abfall bei 5 Versuchen Gamma 4 %.

c) Es konnte ausserdem in dieser Reihe die Stärke der Wirkung des Arginins auch für den 30- und 60 Min. -Wert (also für den Ammoniak-Vorläufer) gezeigt werden. Bei einigen Patienten war es möglich, die Werte der Arginin/Glucose-Versuche für die Werte der Glucose-Kontroll-Versuche zu korrigieren.

(L-Arginin . HCL/Glucose - Glucose = "L-Arginin . HCL")

	5 Min.	30 Min.	60 Min.
Theimer (500 ml)	81	71	68
Theimer (1000 ml)	54	57	54
Obermeier (500 ml)	80	96	-
Reutner (500 ml)	129	124	-

ZUSAMMENFASSUNG

Nach Ansicht der meisten Autoren spielt das Arginin eine wichtige Rolle bei der Harnstoff-Synthese der Leber. Es soll die Umwandlung von Ammoniak in Harnstoff begünstigen und beschleunigen, indem es in Form von Ornithin als Carbamyl-Acceptor dient.

Unsere vorliegenden Ergebnisse scheinen diese Schlussfolgerungen über die Wirkung der Arginins zu bestätigen.

Es erscheint sehr wahrscheinlich, dass ein Teil der Ammoniak-Vorläufer an der Harnstoff-Synthese beteiligt ist, da nach Zufuhr von Arginin auch die Ammoniak-Vorläufer abnehmen. Allerdings, - um welche dieser Substanzen es sich handeln könne, lässt sich nach dem heutigen Stand der Untersuchungen weder vermuten noch feststellen.

Ebenso ist der Einfluss des Hydrochlorid-Gehaltes des L-Argininhydrochlorids auf den Ammoniak-Spiegel noch nicht geklärt.

25 g Argininhydrochlorid entsprechen 0,12 Mol. Dieses würde einer Zufuhr von 7 g Ammoniumchlorid oder der protrahierten Zufuhr von einem halben Liter 0,25 n Salzsäure entsprechen. Dieses dürfte eine nicht unbedenkliche Wirkung auf das Säure-Basen-Gleichgewicht haben. Nach unseren Arginin-Infusionen kommt es also zur Acidose. Da andere zur Acidose führende Substanzen (z.B. Ammoniumchlorid, Diamox) ebenfalls den Ammoniak-Spiegel erhöhen, könnte der Ammoniak-steigernde Effekt unserer Infusionen z. T. in dem Hydrochlorid-Anteil zu suchen sein.

In diesem Zusammenhang könnte der Ammoniak-Anstieg nach den Traubenzucker-Gaben ebenfalls erklärt werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Erhöhung des Ammoniaks auch in diesem Falle durch die Acidose bedingt ist, liegt nahe, da beim Abbau von Glucose Brenztraubensäure und Milchsäure entstehen, und diese ebenfalls zu einer Veränderung des Säure-Basen-Gleichgewichts führen.



Abb. I Gegenüberstellung der Birk'schen und in diesen Untersuchungen gefundenen Blut-Ammoniakwerten.

= Gesunde

= Leberkranke

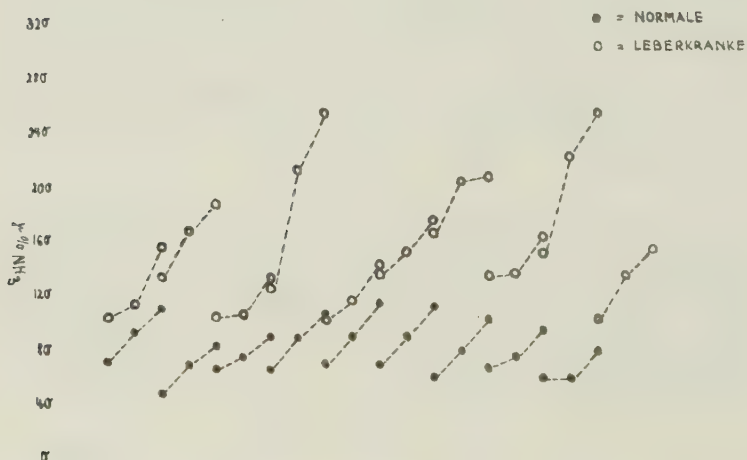


Abb. II zeigt den Unterschied zwischen gesunden und leberkranken Patienten an Hand der 5, 30 und 60 Min.-Werte.

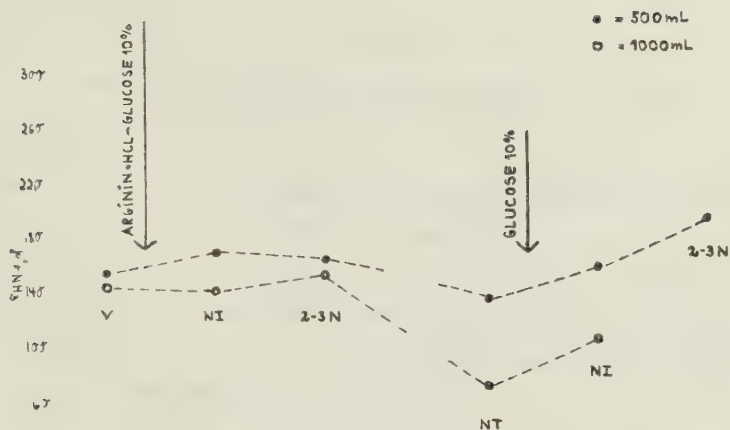


Abb. III zeigt den Mittelwert aller, nach den Infusionen gefundenen Ammoniak-Werten. Der Abfall nach Arginin und der Anstieg nach Traubenzucker sind auch hier deutlich zu sehen.

TRAIMER, KARL

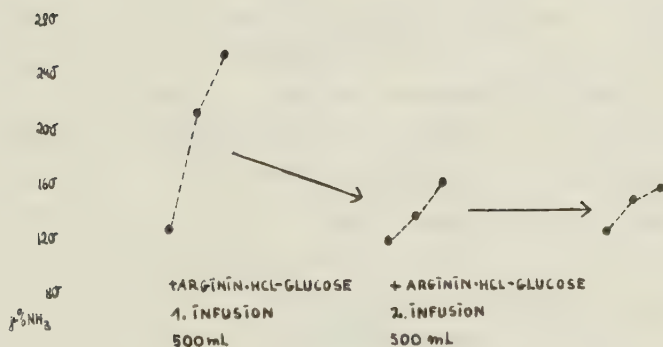


Abb IV Bei diesem Patienten sieht man besonders deutlich den Einfluss des Arginins auf die Ammoniak-Vorläufer.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Benhamou, J.P., Hartmann, L. und Fauvert, R.:
Presse med. (1955) 1451
2. Benhamou, J.P., Hartmann, L. und Fauvert, R.:
Presse med. (1955) 1495
3. Bessman, A.N. und Mirick, G.S.:
J. Clin. Invest. 37, (1958) 990
4. Bessman, S.P.: J. Clin. Invest. 35 (1956) 690
5. Bessman, S.P. und Bessman, A.N.:
J. Clin. Invest. 34 (1955) 622
6. Bessman, S.P. und Bradley, J.E.:
New England J. Med. 253 (1955) 1143
7. Bessman, S.P.: J. Clin. Invest. 35 (1956) 691
8. Brown, R., Manning, R., Delp, M., Grisolia, S.:
Lancet I (1958) 591
9. Christensen, H.N., Wilber, P., Coyne, B., Fisher, H.:
J. Clin. Invest. 33 (1954) 923
10. Cincotti, J.J.: Ann. Surg. 142 (1955) 566
11. Dawson, A.M. und McLaren, J.:
Lancet II (1957) 1263
12. Dawson, A.M. und Sherlock, S.:
Lancet I (1957) 1332
13. Eisemann, B., Bakewill, W., Clark, G.:
Dtsch. Med. Wchschr. 81 (1956) 1900
14. Fahey, J.L.: J. Clin. Invest. 36 (1957) 1647

15. Faloon, W.W. und Auchincloss, J.H.:
J. Clin. Invest. 35 (1956) 701
16. Fauvert, R. und Benhamou, J.P.:
J. Amer. Med. Ass. 167 (1958) 109
17. Fisher, C.J. und Faloon, W.W.:
New Engl. J. Med. 256 (1957) 1030
18. Frame, E.:
J. Clin. Invest. 37 (1958) 1710
19. Fuld, H.:
Klin. Wchschr. III (1933) 1364
20. Gabrio, B.W., Donohue, D.M., Huennekens, F.M., Finch, C.A.:
J. Clin. Invest. 35 (1956) 657
21. Greenberg, J.B., Roseman, L.D., Lewis, A.E.:
J. Amer. Med. Ass. 165 (1957) 348
22. Harper, H.A., Najarian, J.S. und Silen, W.:
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 92 (1956)
558
23. Henrich, G. und Breuer, H.:
Ärztl. Wchschr. 12 (1957) 905
24. Himwich, W.A.:
Science 120 (1954) 351
25. Iber, F.L. und Chalmers, T.C.:
J. Clin. Invest. 36 (1957) 706
26. Kalckar, angeg. bei White, L.P., Phear, E.A., Summerskill, W.H.:
J. Clin. Invest. 34 (1955) 158
27. Kirk, E.:
Acta Med. Scand. Suppl. 77 (1936)
28. Kohen, R. und Stein, L.:
Klin. Wchschr. I (1935) 233
29. Krebs, H.A.:
Klin. Wchschr. IV (1932) 1744
30. Krebs, H.A. und Henseleit, K.:
Klin. Wchschr. II (1932) 757

31. Krebs, H. A. und Henseleit, K.:
Klin. Wchschr. III (1932) 1137
32. Kühn, H. A.:
Med. Klinik 51 (1956) 1206
33. Kühn, H. A.:
Dtsch. Med. Wchschr. 81 (1956) 2049
34. L auda, E.:
Wiener Klin. Wchschr. 68 (1956) 845
35. Magid, G. J., Levitt, S. H. und Harper, H. A.:
J. Amer. Med. Ass. 168 (1958) 35
36. Mann, J. D., Bollmann, J. L.:
Gastroenterology, 27 (1954) 399
37. Manning, R. T.:
Lancet I (1937) 272
38. Manning, R. T. und Delp, M.:
New Engl. J. Med. 258 (1958) 55
39. Markoff, N.:
Schweiz. Med. Wchschr. 88 (1958) 1199
40. Mc Dermott, W. V.:
J. Clin. Invest. 33 (1954) 1
41. Mc Dermott, W. V., Wareham, J. und Ridell, A. G.:
New Engl. J. Med. 253 (1955) 1093
42. Mc Dermott, W. V., Adams, R. D., Ridell, A. G.:
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 88 (1955) 380
43. Miniconi, P.:
Algerie Med. 59 (1955) 497
44. Monguio, J. und Krause, F.:
Klin. Wchschr. III (1934) 1142
45. Müting, D.:
Ztschr. Ges. Innere Med. 12 (1957) 1107
46. Najarian, J. S. und Harper, H. A.:
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 92 (1956) 560
47. Nissen, K.:
Ärztl. Forschung 12 (1958) 595
48. Perner, L.:
J. Amer. Med. Ass. 162 (1956) 63

49. Prankerd, A.J.: Biochem. J. 64 (1956) 209
50. Reynolds, T.B., Redeker, A.G und Davis, P.:
Amer. J. Med. 25 (1958) 359
51. Rissel, E., Steffenelli, N., Wewalka, F.:
Wiener Klin. Wchschr. 69 (1957) 172
52. Seegmiller, S., Schwartz, R., Davidson, C.S.:
J. Clin. Invest. 33 (1954) 984
53. Siede, W.: Med. Klinik 51 (1956) 1999
54. Siede, W.: Therapie-Woche (1954) 115
55. Stanley, J. und Wolfe, M.:
J. Labor Clin. Med. 51 (1958) 672
56. Strukow, G.P.: Dissertation, München 1957
57. Summerskill, W.H., Stanley, J., Wolfe, D., Davidson, C.:
J. Clin. Invest. 36 (1957) 361
58. Summerskill, W.H. und Dawson, A.M.:
Lancet II (1956) 689
59. Schleyer, F.: Dtsch. Ztschr. ges. ger. Med. 46 (1957) 1
60. Schwarzmann: Arch. mal. app. digest., Paris 45 (1956) 32
61. Schwartz, A.E., Laurence, W., Robert, K.E.:
J. Clin. Invest. 36 (1957) 927
62. Schwartz, A.E.: Gastroenterology 30 (1956) 869
63. Thannhauser, S.J.: Klin. Wchschr. I (1933) 49
64. Thölen, Bosshardt: Klin. Wchschr. 36 (1958) 574
65. Walshe, J.M.: Lancet I (1953) 1075
66. Warren, K.S. und Nathan, D.G.:
J. Clin. Invest. 37 (1958) 1724
67. Webster, L.T. und Gabuzda, G.J.:
J. Clin. Invest. 37 (1958) 414

68. Webster, L.T. und Davidson, S.S.:
J. Clin. Invest. 35 (1956) 191
69. Wewalka, F.: Acta Hepatologica II (1956) 137
70. White, L.P., Phear, E.A., Summerskill, W.H.:
J. Clin. Invest. 34 (1955) 158
71. Whitehead, T.P., Whittaker, S.H.:
J. Clin. Path. 34 (1955) 81
72. Whitehead, T.P., Whittaker, S.R., Prior, A.P.:
Lancet II (1954) 43
73. Wolfe, S.J., Fast, B.B., Stormont, Davidson, C.:
J. Labor Clin. (1958) 672
74. Woodrow, C.E., Froome, K., Lawrence, I.H.:
Lancet II (1953) 1290
75. Zimmermann, H.J., Korn, R.J., Weinstein, H.G.:
Amer. J. Med. Sciences (1956) 177
76. Zittle, angeg. bei White, L.P., Phear, E.A., Summerskill, W.H.:
J. Clin. Invest. 34 (1955) 158
77. Zöllner, N. und Birk, P.:
Klin. Wchschr. 36 (1958) 570

L E B E N S L A U F

Am 21.11.1924 wurde ich in München als Tochter des Gen. a.D. Walter Staudinger und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Schmidt, geboren.

Das Abitur legte ich 1943 an der Luise-Henriette-Oberschule in Berlin-Tempelhof ab.

Im Jahre 1946 begann ich an der Universität München mit dem Studium Zahnheilkunde und approbierte 1951 in München.

Nach meiner Assistentenzeit bei einem Facharzt für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten arbeitete ich 4 1/2 Jahre als Zahnärztin in einer Zahnklinik der amerikanischen Armee in München.

Anfang 1957 ging ich für kurze Zeit nach den USA und arbeitete dort 1 1/2 Jahre als wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Forschungsanstalt der Monsanto Chem. CO. in Springfield, Mass.

